

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 896**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573	(2006.01) A61K 35/19	(2015.01)
A61K 38/17	(2006.01) A61K 9/51	(2006.01)
A61K 38/20	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	
A61K 38/00	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 35/15	(2015.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2010 PCT/EP2010/069427**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11082951**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10800714 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2437748**

54 Título: **Preparaciones combinadas con un antagonista de citocina y un corticoesteroide**

30 Prioridad:

10.12.2009 DE 102009057495

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.12.2016

73 Titular/es:

**ORTHOGEN AG (100.0%)
Ernst-Schneider-Platz 1
40212 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es:

**WEHLING, PETER y
REINECKE, JULIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 594 896 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones combinadas con un antagonista de citocina y un corticoesteroide

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para una terapia combinada con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y un corticoesteroide. A través de la terapia combinada se pueden tratar afecciones como la artrosis (incluidas las formas inflamatorias de artrosis), enfermedades de los tendones y/o enfermedades degenerativas de la columna vertebral, en donde el tratamiento se efectúa preferentemente de forma local.

Antecedentes técnicos

10 Se conoce por artrosis un "desgaste articular" que sobrepasa las dimensiones propias de la edad. Viene acompañado de una pérdida de cartilago en la articulación afectada, lo que deriva en dolores y deterioros funcionales. Como causas se incluyen un exceso de esfuerzo, causas congénitas o traumáticas, como posiciones incorrectas de las articulaciones, o bien deformaciones óseas debido a enfermedades óseas como la osteoporosis. También puede surgir como consecuencia de otra enfermedad, como por ejemplo, la inflamación articular, o ir
15 acompañada de derrames formados por sobreesfuerzos.

En principio, todas las articulaciones se pueden ver afectadas por cambios artrósicos. En Alemania, en la mayoría de los casos la enfermedad se localiza en la articulación de la rodilla. La artrosis es uno de los motivos de consulta más frecuentes en un consultorio de medicina general. Alrededor del 10 % de la población de los países occidentales padece artrosis. Si se tienen en cuenta las artrosis de las articulaciones intervertebrales pequeñas y
20 las enfermedades degenerativas del disco intervertebral, el porcentaje de la población afectada es incluso de aprox. el 15 % al 20 %. El riesgo de sufrir artrosis se incrementa con el aumento de la edad. Alrededor de dos tercios de las personas mayores de 65 años se ven afectados por la enfermedad, pero no todos los afectados padecen los síntomas.

Se conocen ya algunos tipos de terapia para tratar la artrosis. Entre ellos se encuentran tanto las terapias conservadoras (p. ej., medicamentosas) como las intervenciones quirúrgicas hasta la sustitución de toda la articulación por una prótesis. Para evitar intervenciones tan extensas e irreversibles, se prefiere en principio un
25 tratamiento medicamentoso eficaz para posponer el máximo posible el momento de sustituir completamente una articulación.

No obstante, muchos tratamientos medicamentosos también tienen sus desventajas. Por un lado, estas radican en los efectos adversos propios de los medicamentos, pero, por otro lado, su efectividad también se da en parte solo
30 en determinadas condiciones.

Un principio activo que se suele utilizar para tratar la artrosis es la cortisona y los corticoesteroides relacionados. No obstante, estos se suelen administrar de forma sistémica en la articulación afectada, en la mayoría de los casos, a nivel local como inyección. No obstante, en este sentido se muestra que el efecto positivo del
35 corticoesteroide se reduce pasada tan solo una semana. Ello se ha probado clínicamente mediante estudios aleatorizados y experiencias clínicas.

Otro medicamento que se puede emplear para tratar la artrosis es la proteína IL-1Ra del propio cuerpo o una isoforma o un fragmento de la misma que presente una actividad parecida. El antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1Ra) se une a los mismos receptores que la interleucina 1 (IL-1) en la superficie celular, pero no desencadena la cascada de señales que provoca normalmente la unión IL-1 en la misma. Mediante la unión al
40 receptor de IL-1, el IL-1Ra bloquea la unión con IL-1 e impide de esta forma su transmisión de señal y, con ello, el efecto potenciador de la inflamación de la IL-1 en las células diana.

El tratamiento de pacientes con suero del propio cuerpo en el que se administró IL-1Ra y que está incluido entre otros factores se conoce en el estado de la técnica. El IL-1Ra empleado de esta forma se conoce como Orthokine. En cambio, un fragmento recombinante de IL-1Ra, el anakinra, no mostró ningún tipo de efecto en el tratamiento de
45 las artrosis, en comparación con un tratamiento con placebo. El anakinra es una isoforma del antagonista del receptor de interleucina 1 humano acortada a los aminoácidos 26 a 177 y con L-metionina al final de la cadena, y que cuenta con una longitud de secuencia de 153 aminoácidos. La producción se efectúa, por ejemplo, mediante cepas de *Escherichia coli* con métodos recombinantes.

WO 2006/007529 A2 divulga diversos tratamientos con antagonistas de citocina, particularmente, IL-1 Ra de origen natural.

En la publicación "arznei-telegramm" 2001; vol. 32, N.º 3, p. 34, se explica en líneas generales el empleo del suero autólogo Orthokine en casos de artrosis, artritis reumatoide y hernia discal.

- 5 Bianco et al. (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 380, se centran en el efecto de los exosomas de células dendríticas en distintos modelos de enfermedades en ratones.

Bresnihan et al. (1998) Arthritis & Rheumatism 41, 2196, divulgan el tratamiento de la artritis reumatoide con IL-1Ra humano recombinante. Una parte de los pacientes utilizó un corticoesteroide (prednisolona) sin que se divulgue un efecto de esta medida.

- 10 Settas et al. (2007) divulgan la reactivación de una tuberculosis pulmonar en un paciente que padece artritis reumatoide al que se trató con IL-1Ra recombinante (anakinra). De forma adicional, este ingirió prednisolona, sin que se divulgara ningún efecto del mismo.

Por ello, en vista del estado de la técnica, existía el objeto de proporcionar un tratamiento medicamentoso para la artrosis que presente una mejor eficacia y que, particularmente, cuente con una buena eficacia a largo plazo.

15 **Explicación resumida de la invención**

Sorprendentemente, se concluyó que la eficacia, particularmente, la eficacia a largo plazo de los corticoesteroides, como la cortisona en la artrosis, las formas inflamatorias de artrosis y las enfermedades degenerativas de la columna vertebral, se pueden mejorar de forma significativa o sinérgica administrando adicionalmente un antagonista de citocina como el suero autólogo Orthokine y el anakinra. Ello se muestra particularmente en la administración local de agentes terapéuticos directamente en la articulación que tratar. Esto es extremadamente sorprendente, sobre todo en vista del hecho de que este efecto ventajoso se produce tanto con la administración adicional de IL-1Ra natural, como el suero autólogo Orthokine, como con la de IL-1 Ra recombinante, como el anakinra, pese a que la administración solo de anakinra ha demostrado no tener ningún tipo de efecto en el tratamiento de la artrosis y de las enfermedades degenerativas de la columna vertebral. La presente invención ofrece la posibilidad de adecuar el IL-1Ra recombinante para el tratamiento de la artritis y de las enfermedades de la columna vertebral, puesto que este no es apropiado para el tratamiento de estas enfermedades de forma aislada. También se observó una eficacia y seguridad parecidas y sorprendentemente buenas de la combinación de estos principios activos en las enfermedades autoinmunes, como la neurodermitis o la pérdida de cabello en parches circulares, en donde el efecto antiinflamatorio desempeña un papel principal.

- 30 Una explicación posible de este hecho es que los antagonistas de citocina tienen un efecto anabólico y pueden anular el efecto catabólico perjudicial del corticoesteroide en las articulaciones afectadas. Por ello, además de los antagonistas de citocina, los corticoesteroides también se pueden combinar de forma alternativa o adicional con factores de crecimiento anabólicos en el tratamiento de, por ejemplo, la artrosis, para lograr un efecto parecido o, incluso, potenciado. Por consiguiente, la invención permite desarrollar un corticoesteroide que no presente los efectos adversos conocidos en la artrosis, los cuales pueden consistir en una destrucción más fuerte del cartílago, combinándolo con un antagonista de citocina.

Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, una composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide junto con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra antagonista de interleucina recombinante, particularmente anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente el suero autólogo Orthokine, y en donde la composición farmacéutica es adecuada para la administración local.

Del mismo modo, los agentes terapéuticos se pueden administrar a la vez en dos composiciones farmacéuticas distintas o en secuencia temporal. Correspondientemente, en un segundo y un tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento para su uso en una terapia combinada junto con un corticoesteroide, así como una composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide para usar en una terapia combinada junto con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento. Tanto en el segundo como en el tercer aspecto de la invención, el antagonista de citocina es la proteína IL-1 Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente anakinra, y el antagonista de citocina

adicional, la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, y la composición farmacéutica es adecuada para una administración local.

5 En un cuarto aspecto según la invención se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica que contiene un antagonista de citocina y, opcionalmente, un factor de crecimiento, una composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide y, además, un antagonista de citocina adicional. El antagonista de citocina es la proteína IL-1 Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, y las composiciones farmacéuticas son adecuadas para una administración local.

10 Además, la invención se refiere, en un quinto aspecto, al uso de un antagonista de citocina, de un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, de un factor de crecimiento para producir una composición farmacéutica para usar en una terapia combinada junto con un corticoesteroide y, en un sexto aspecto, al uso de un corticoesteroide para producir una composición farmacéutica para usar en una terapia combinada junto con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento. Tanto en el quinto como en el sexto aspecto de la invención, el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente anakinra, el antagonista de citocina adicional, la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina y las composiciones farmacéuticas son adecuadas para una administración local.

15 Se indican otras formas de realización de la invención en la siguiente descripción detallada y en las reivindicaciones.

Descripción de la invención

20 La invención se basa en el descubrimiento sorprendente de que se puede mejorar significativamente el tratamiento de las enfermedades de las articulaciones y de la columna vertebral, como la artrosis, la artritis, las formas inflamatorias de la artrosis y las enfermedades degenerativas de la columna vertebral, así como de las enfermedades autoinmunes, a través de corticoesteroides mediante la administración adicional de un antagonista de citocina y, opcionalmente, de un factor de crecimiento. Particularmente, solo combinando el IL-1Ra recombinante, anakinra, con un corticoesteroide es posible obtener cierta eficacia, mucho mayor que el efecto aislado del corticoesteroide, en el tratamiento, o lo que es lo mismo, el anakinra se convierte en un agente eficaz para el tratamiento de las enfermedades nombradas solo si está en combinación con un corticoesteroide. En el suero autólogo Orthokine, IL-1Ra natural, se observa una mejoría significativa de la eficacia solo en las inflamaciones, es decir, en el desarrollo inflamatorio de la artrosis o en las inflamaciones de las articulaciones de la columna vertebral o de la raíz nerviosa. Por consiguiente, la invención se dirige a la terapia combinada de este tipo de enfermedades a través de un corticoesteroide junto con un antagonista de citocina y un antagonista de citocina adicional, como el anakinra o el suero autólogo Orthokine y, opcionalmente, un factor de crecimiento. La presente invención también divulga la terapia combinada de este tipo de enfermedades a través de un corticoesteroide junto con un antagonista de citocina, como el anakinra o el suero autólogo Orthokine y, opcionalmente, un factor de crecimiento.

35 Así, estos distintos principios activos se pueden administrar de forma simultánea —en la misma formulación o en distintas formulaciones— o de forma secuencial. Por ello, las composiciones farmacéuticas que solo contienen uno de los dos principios activos, así como el kit, pueden estar previstas para una administración simultánea, por un lado, y para una administración secuencial, por el otro, del o de los antagonistas de citocina y del corticoesteroide. No obstante, se prefiere una administración simultánea, particularmente en solo una formulación. Así, las dos composiciones farmacéuticas del kit según la invención pueden, por ejemplo, mezclarse en una relación adecuada antes de la administración al paciente y, después, administrarse como una formulación. En una administración secuencial del o de los antagonistas de citocina y del corticoesteroide, los distintos principios activos se administran preferentemente en un espacio de tiempo de una semana, preferentemente, de 5 días, 3 días, un día o de 12 horas.

40 Según la invención, los antagonistas de citocina también se pueden combinar con un factor de crecimiento. La composición farmacéutica según la invención o el kit según la invención incluye un antagonista de citocina adicional.

50 El antagonista de citocina utilizado según la invención puede ser cualquier sustancia o cualquier mezcla de sustancias que disminuya o inhiba una, o preferentemente, prácticamente todas las actividades biológicas de una o de varias citocinas en el cuerpo del paciente. Así, el efecto antagonista puede suceder de forma directa mediante el antagonista o de forma indirecta, por ejemplo, activando o inhibiendo otras vías de señalización que influyen por su

parte en la actividad biológica de la citocina. Preferentemente, la actividad biológica de la citocina se inhibe bloqueando su interacción con uno o con varios de los receptores a los que se puede unir. Ello se puede alcanzar, por ejemplo, uniendo competitivamente el antagonista al o a los receptores correspondientes o uniendo el antagonista a la propia citocina. Preferentemente, el antagonista de citocina de la descripción inhibe el efecto de la citocina IL-1.

5

El antagonista de citocina de la descripción puede ser, por ejemplo, una proteína, un péptido, un ácido nucleico, un lípido o un compuesto orgánico. Del mismo modo, el antagonista de citocina puede estar formado por una mezcla de dos o más antagonistas de citocina como se describen en la presente memoria. Particularmente, el antagonista de citocina puede ser un péptido o una proteína existente de forma natural, o bien un péptido o una proteína producidos de forma recombinante. Además, el antagonista de citocina puede ser o contener un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, particularmente, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que se puede unir a la citocina en cuestión o a un receptor de citocina. Ejemplos de antagonistas de citocinas adecuados son los antagonistas de interleucina, particularmente, los antagonistas de IL-1, como el IL-1Ra, los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), particularmente, un antagonista de TNF- α , como un anticuerpo anti-TNF- α , los antagonistas de interferón y los antagonistas de quimiocina. Especialmente preferida es una proteína IL-1 Ra existente de forma natural o recombinante, preferentemente, una IL-1 Ra humana. El IL-1 Ra comprende preferentemente o está formado preferentemente por la secuencia de aminoácidos de una isoforma o de un homólogo del IL-1Ra humano según las SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4 o 5, una isoforma de la IL-1Ra equina según las SEQ ID NOs: 6 o 7, o una isoforma del IL-1Ra canino según la SEQ ID NO: 8. Preferentemente, la composición farmacéutica de la descripción o el kit de la descripción comprende un antagonista de citocina de este tipo, además de la proteína IL-1Ra de origen natural o recombinante.

10

15

20

Además, según la descripción, los fragmentos o derivados de IL-1Ra se pueden utilizar como antagonistas de citocina siempre y cuando estos ejerzan la función deseada, esto es, la reducción o la inhibición de una o más funciones biológicas del IL-1. Los fragmentos de IL-1 Ra comprenden preferentemente al menos 20, más preferiblemente, al menos 40, 60, 80 o, al menos, 100 aminoácidos de una secuencia de IL-1 Ra natural. Preferentemente, los fragmentos son fragmentos secretados de IL-1Ra existentes de forma natural. En una forma de realización, el IL-1Ra comprende los aminoácidos 26 a 177 del IL-1Ra humano, preferentemente, los aminoácidos 26 a 177 de la secuencia SEQ ID NO: 1. Preferentemente, los derivados de IL-1Ra son homólogos al IL-1Ra natural y tienen preferiblemente una homología o identidad con el IL-1Ra natural de al menos el 60 %, más preferiblemente, de al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % y 95 %, y lo más preferiblemente, de al menos el 98 % en un alcance de al menos 20 aminoácidos contiguos, preferiblemente, al menos 40, 60, 80 o al menos 100 aminoácidos contiguos, lo más preferiblemente, por toda la longitud del IL-1Ra. Particularmente preferibles son el IL-1Ra aislable de muestras biológicas naturales, como sangre, también conocido como Orthokine, así como el fragmento de IL-1Ra con los aminoácidos 26 a 177 del IL-1Ra humano, también conocido como anakinra. La obtención de suero autólogo Orthokine se describe, entre otros, en las solicitudes de patente WO 00/46249 A1 y WO 03/080122 A1. El anakinra y otros antagonistas de IL-1 que pueden utilizarse según esta descripción se describen, entre otros, en la solicitud de patente EP 0 343 684 A1.

25

30

35

En la obtención de IL-1Ra de muestras biológicas naturales, como la sangre, por ejemplo, en suero autólogo Orthokine, la solución IL-1Ra obtenida también incluye preferentemente factores de crecimiento que pueden ser responsables de la sorprendente eficacia de la combinación de principios activos según la invención. Por ello, los antagonistas de citocina también pueden encontrarse en combinación con uno o varios factores de crecimiento o sustituirse por uno o varios factores de crecimiento según la invención. Preferentemente, el factor de crecimiento tiene un efecto anabólico según la invención. Ejemplos de factores de crecimiento adecuados son TGF- β , IGF, BMP, HGF y VEGF. También se incluyen los análogos, derivados y fragmentos de estos factores de crecimiento, siempre y cuando ejerzan el efecto deseado, esto es, particularmente, su efecto como factor de crecimiento.

40

45

El corticoesteroide utilizado según la invención puede ser cualquier corticoesteroide tanto de origen natural como producido sintéticamente. Particularmente, puede ser un glucocorticoide, un mineralocorticoide o andrógeno, en donde se utilizan preferiblemente los glucocorticoides. Del mismo modo, también se puede utilizar una mezcla de dos o más corticoesteroides como se describe en la presente memoria. Ejemplos de glucocorticoides son cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, cloprednol, deflazacort, fluocortina, triamcinolona, dexametasona, metilprednisolona, fluprednisolona, clorcortolona, clobetasona, alclometasona, flumetasona, fluprednideno, fluorandrenolona, betametasona, beclometasona, fluocortolona, mometasona, fluticasona, halometasona, fluocinolona, diflorasona, desoximetasona, fluocinónida, amcinónida, halcinónida, diflucortolona, clobetasol y parametasona. Ejemplos de mineralocorticoides son aldosterona, desoxicorticosterona y fludrocortisona, y ejemplos de los andrógenos son la dehidroepiandrosterona (DHEA) y los estrógenos. El

50

55

corticoesteroide puede utilizarse como compuesto libre o en forma de una sal, un éster o un profármaco. En algunas formas de realización preferidas, el corticoesteroide utilizado es triamcinolona, cortisona, hidrocortisona, prednisolona o prednisona.

5 En algunas formas de realización preferidas, las composiciones farmacéuticas según la invención o el kit según la invención están previstos para un uso en el tratamiento de enfermedades de las articulaciones, como la artrosis, la artritis, la inflamación de las articulaciones y la pérdida de cartílago inflamatoria, las enfermedades de los tendones, la enfermedades degenerativas de la columna vertebral y las enfermedades autoinmunes. La artrosis que tratar puede haberse causado por sobreesfuerzos, tener causas congénitas o traumáticas, o ser el resultado de otra enfermedad, como la inflamación. Preferentemente, la artrosis que tratar es una artrosis activa o una artrosis inflamada. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden emplear en cualquier articulación para el tratamiento de la artrosis y la artritis, por ejemplo, en la articulación de la rodilla, la articulación de la cadera, el tobillo, la articulación del hombro, las articulaciones intervertebrales, las articulaciones de los dedos de las manos, la articulación del codo, las articulaciones de los dedos de los pies, la articulación temporomandibular y la muñeca. La artritis que tratar puede ser una artritis infecciosa, como una artritis bacteriana, o una artritis no infecciosa, como una artritis reumatoide, una artritis psoriásica o una artritis gotosa. Alternativamente, la composición farmacéutica según la invención y/o el kit según la invención también pueden estar previstos para el uso en el tratamiento de una afección distinta de una o varias de las afecciones nombradas (por ejemplo, la artritis reumatoide). La enfermedad degenerativa de la columna vertebral que tratar puede ser, por ejemplo, una hernia discal. Las enfermedades autoinmunes comprenden, entre otras, enfermedades autoinmunes de las articulaciones, como por ejemplo, la enfermedad de Bechterew, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, así como otras enfermedades autoinmunes, como particularmente, la neurodermitis y la alopecia areata (pérdida del cabello en parches circulares).

20 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas según la invención o el kit según la invención están previstos para la administración local. Por consiguiente, las formas de realización preferidas están previstas para inyectarse en la zona del cuerpo afectada, particularmente, en la articulación afectada, en la raíz nerviosa afectada o en el disco intervertebral afectado, o en el entorno local de los mismos. Así pues, la composición farmacéutica está prevista particularmente para la inyección intraarticular y/o perirradicular. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar formuladas para una administración tópica, particularmente, como crema o gel, o para una administración sistémica, particularmente, para una administración en forma de comprimidos, cápsulas o pastillas. La forma de administración depende, entre otras cosas, de la enfermedad que tratar. Así, en el caso de una artrosis local o de una enfermedad degenerativa de la columna vertebral es preferible una administración local de las composiciones farmacéuticas según la invención. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas según la invención o el kit según la invención están previstos o son adecuados exclusivamente para una administración diferente de la administración sistémica.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención se formulan de manera adecuada para las distintas vías de administración, de una forma conocida por el experto. Así, una composición farmacéutica adecuada para una inyección se encuentra preferentemente en forma de solución o dispersión, o bien en estado seco, p. ej., en polvo o liofilizado que se tiene que disolver en un disolvente adecuado, como el agua, antes de la inyección. Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen el antagonista de citocina y/o el corticoesteroide en cantidades terapéuticamente eficaces. Por consiguiente, el antagonista de citocina se encuentra preferentemente en una concentración de 0,5 a 150 mg/dosis en las composiciones farmacéuticas que contienen antagonista de citocina, pero también pueden encontrarse en concentraciones considerablemente inferiores, como por ejemplo, 1 ng/dosis o más, por ejemplo, entre 1 y 1000 ng/dosis. Estas concentraciones de dosis tan bajas se pueden utilizar particularmente en una combinación con factores de crecimiento y/o en preparados naturales de IL-1Ra, como por ejemplo, en composiciones con suero autólogo Orthokine. Las concentraciones de dosis más elevadas son preferibles, por ejemplo, en antagonistas de citocina producidos de manera recombinante, como el anakinra. Preferentemente, el corticoesteroide se encuentra en una concentración de 1 a 80 mg/dosis, más preferiblemente, de 5 a 40 mg/dosis, en las composiciones farmacéuticas que contienen corticoesteroides. Además, las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden contener uno o más vehículos y/o uno o más excipientes.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar previstas para un tratamiento de pacientes que ya han sido sometidos a otro tratamiento de la afección en cuestión, esto es, por ejemplo, de una artrosis, una artritis y/o una enfermedad degenerativa de la columna vertebral, particularmente si este otro tratamiento resultó ineficaz o si los síntomas de la enfermedad han vuelto, al menos parcialmente, pese a un tratamiento inicial satisfactorio. En formas de realización preferidas, este otro tratamiento es una terapia con un antagonista de

citocina, por ejemplo, anakinra u Orthokine, pero sin ningún corticoesteroide, o una terapia con un corticoesteroide, particularmente, un glucocorticoide como se ha descrito anteriormente, pero sin ningún antagonista de citocina.

5 Los pacientes, en el sentido de la invención, pueden ser tanto personas como animales que padezcan una de las afecciones descritas en la presente memoria. Así pues, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser adecuadas para el tratamiento de una persona y/o un animal, como por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, un buey, un cerdo, una cabra, un camello o similar.

10 En otra variante, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar previstas para un uso en una terapia combinada junto con exosomas. Los exosomas son pequeñas vesículas envueltas por una membrana de lípidos que aparecen en el espacio extracelular de, por ejemplo, el cuerpo humano. Son formados y segregados por células mediante la separación de la membrana plasmática celular. Normalmente, estos exosomas también contienen proteínas que han adoptado de su célula original.

15 Los exosomas pueden estar contenidos directamente en la composición farmacéutica de la descripción, o bien se administran simultáneamente o secuencialmente en una composición separada. Preferentemente, los exosomas se obtienen de una muestra de sangre, de forma que los exosomas son preferiblemente autólogos o alogénicos con respecto al paciente que tratar. En la solicitud de patente WO 2006/007529 A2, por ejemplo, se describen métodos para obtener y administrar exosomas.

20 En consecuencia, una variante preferida según la descripción prevé que las composiciones farmacéuticas de la descripción estén previstas para un tratamiento en el que primero se obtengan exosomas de una muestra de sangre de un paciente y, a continuación, estos se administren de nuevo a este paciente junto con un antagonista de citocina y un corticoesteroide.

25 En el caso de que la terapia combinada de la descripción incluya exosomas que se obtienen de una muestra de sangre de un paciente, en algunos casos se prefiere llevar a cabo una etapa de centrifugación con al menos 100 000 g para concentrar los exosomas, puesto que las aceleraciones centrífugas tan altas son especialmente adecuadas para concentrar exosomas. Preferentemente, se desarrolla una etapa de centrifugación de este tipo para el tratamiento de afecciones en las que se necesite una mayor concentración de exosomas, preferiblemente, para el tratamiento de la artritis reumatoide. Muy preferiblemente, una etapa de centrifugación de este tipo se desarrolla muy generalmente en el caso de que la terapia combinada incluya exosomas que se han obtenido de una muestra de sangre del paciente. Preferentemente, la etapa de centrifugación que requiere al menos 100 000 g se desarrolla durante al menos 30 min, particularmente, durante al menos 60 min, puesto que la concentración en ese caso es especialmente efectiva.

Ejemplos

A continuación se describen distintos estudios de caso de pacientes con artrosis avanzada. Estos se trataron con una terapia combinada de un antagonista de citocina (p. ej., IL-1Ra recombinante, IL-1Ra recombinante u obtenido de muestras de sangre autólogas) y un corticoesteroide.

35 Abreviaturas:

dcho.	derecho
izdo.	izquierdo
AL	a ambos lados
RI	rotación interna
40 RE	rotación externa
EVA	escala visual análoga para valoración de la intensidad del dolor (0 a 10)
WOMAC	cuestionario del paciente de artrosis
PCR	proteína C-reactiva, un marcador de la inflamación detectable en la sangre
AF	articulación femoral

45 1. Administración local de anakinra y cortisona

Caso I: A., 69 años

Diagnóstico: Coxartrosis dcha., grado III a IV según la radiografía; dolores de cadera con cojera desde hace aprox. 3 años, la paciente todavía no quiere ninguna sustitución de cadera; marcha antiálgica clínica, RI/RE cadera dcha. 5/0/5, a nivel secundario, hallazgo de borreliosis conocida;

Terapia: Se administraron 5 inyecciones semanales de 1 mg de anakinra con 10 mg de triamcinolona.

Resultado: Al final de la terapia (después de la 5.ª sesión), la marcha antiálgica había desaparecido. RI/RE derecha actual de 10/0/15; EVA mejorada de 8 a 3; reducción del dolor del 70 % (valoración personal del paciente en función del grado de dolor momentáneo (en este caso, 30 %) en comparación con el dolor antes del tratamiento (100 %), la reducción del dolor es la diferencia entre el dolor momentáneo y el dolor antes del tratamiento (100 % - 30 % = 70 %)). Según el control a los 3 meses, mejoría sin cambios en comparación con el estado al final de la terapia.

Caso II: R., 54 años, mujer

Diagnóstico: desde un punto de vista clínico y radiológico, rizartrrosis dcha. moderada con dolores fuertes (EVA 6) con impedimento funcional a la hora de agarrar objetos. Anteriormente, inyecciones de cortisona ineficaces.

Terapia: Se llevó a cabo un tratamiento de 5 inyecciones para la articulación carpometacarpiana del pulgar derecho de 0,5 mg de anakinra en combinación con 1 mg de triamcinolona (en la 1.ª, 3.ª y 5.ª sesión).

Resultado: Al final de la terapia, desaparición del dolor, mejoría del 100 %; EVA actual de 0; función de la mano derecha normal; en el control, 3 meses después de finalizar la terapia, resultado muy bueno sin cambios.

Caso III: W., 49 años, hombre

Diagnóstico: Desde un punto de vista clínico y radiológico, artrosis de rodilla moderada AL, grado II a III desde hace muchos años. Inyecciones anteriores de ácido hialurónico e inyecciones anteriores de cortisona en la rodilla ineficaces.

Terapia: Se llevó a cabo un tratamiento de anakinra en 6 veces con aplicación de 10 mg de triamcinolona en la 1.ª, 3.ª y 5.ª sesión.

Resultado: Al final de tratamiento, mejoría del dolor del 100 % en la rodilla dcha. y mejoría del dolor del 70 % en la rodilla izquierda.

Caso IV: T., 45 años, hombre, músico

Diagnóstico: Desde un punto de vista radiológico y clínico, pinzamiento subacromial hombro izdo. desde hace aprox. 2 años, inyecciones anteriores de cortisona ineficaces; abducción limitada en aprox. 15 grados.

Terapia: Se administró una inyección de 50 mg de anakinra con 10 mg de triamcinolona y se realizó un control. La inyección de anakinra y de 10 mg de triamcinolona se mezcló en una jeringuilla y se preparó manteniéndola estéril.

Resultado: En el control posterior, una semana después del tratamiento, desaparición completa del dolor (100 %), función normal. Debido a la eficacia de la terapia, no se planearon otros tratamientos. Los seguimientos posteriores siguieron sin cambios.

Caso V: K., 45 años, hombre

Diagnóstico: Desde un punto de vista clínico y radiológico, artrosis de rodilla medial dcha. de grado IV y retropatelar desde hace muchos años; se había recomendado probar con una osteotomía correctora o una sustitución de rodilla dcha. No obstante, el paciente desearía probar una terapia conservadora. Las inyecciones anteriores de ácido hialurónico y cortisona (triamcinolona) habían resultado clínicamente ineficaces.

Terapia: Se desarrolló un tratamiento en 10 veces de anakinra (100 mg por sesión) con administración paralela de 10 mg de triamcinolona en 2 veces semanales (dosis total del tratamiento, 50 mg).

Resultado: Al final del tratamiento, reducción del dolor del 65 % después de 3 meses.

Caso VI: M., 50 años, hombre

Diagnóstico: Desde un punto de vista clínico y radiológico (TRM), daños en el menisco interno de la rodilla dcha. III con deterioro funcional significativo y dolor medial en la rodilla derecha. Se recomendó una operación, el paciente preferiría una alternativa no quirúrgica.

Terapia: Se administró una única inyección de 10 mg de triamcinolona y 1 mg de anakinra.

Resultado: Un mes después de la inyección, mejoría del dolor del 80 %, el paciente ya no quiere someterse a operación, sino repetir la inyección, puesto que esta ha sido de gran ayuda. En el seguimiento 6 meses después de la terapia sigue sin existir voluntad de someterse a una operación, el paciente no tiene dolor.

Caso VII: G., 42 años, hombre

Diagnóstico: Desde un punto de vista clínico y radiológico, artrosis facetaria lumbar desde hace muchos años, a nivel secundario, hallazgo de divertículos. Tratamiento clínico con inyecciones de cortisona en las articulaciones facetarias lumbares ineficaz.

Terapia: Se desarrollaron 6 sesiones terapéuticas en 2 veces semanales con inyecciones de 6 mg de anakinra en las articulaciones facetarias lumbares. En la primera inyección se administraron de forma adicional 3 mg de triamcinolona, y en los tratamientos subsiguientes, 2 a 6, se administraron únicamente 6 mg de anakinra.

Resultado: Mejoría del dolor del 60 %, EVA mejorada, de 7 antes del tratamiento a 3 después del tratamiento. Controles sin cambios después de 5 meses.

Tabla 1: Terapia con anakinra y cortisona. Análisis estadístico de una serie de casos

Nivel de dolor previo	Nivel de dolor posterior
100	30
100	0
100	30
100	0
100	35
100	0
100	40
100	60
100	40
100	50
100	80
100	50

5 Número de pacientes: N = 12
 Reducción media del dolor: 71,5 % después de aprox. 3 meses (antes del tratamiento, 100 % de dolor; al final del tratamiento, 28,5 % de dolor)
 Desviación estándar: SD = 22
 $p < 0,001$

10 Terapia con suero autólogo Orthokine y cortisona en artrosis:
 Número de pacientes: N = 129
 Periodo medio de seguimiento: 3 meses
 Reducción media del dolor: 71 % (es decir, reducción del 100 % de dolor antes del tratamiento al 29 % después del tratamiento)

15 Se aprecia una aparición más rápida del efecto

2. Administración local de anakinra y cortisona y exosomas

Caso VIII: T., 56 años, mujer

Diagnóstico: Desde un punto de vista clínico y radiológico existe gonartrosis medial y retropatelar izda., grado IV. Ya se había planificado una sustitución total de la rodilla izquierda;

20 *Terapia:* 3 inyecciones de exosomas combinadas con anakinra y 10 mg de triamcinolona en la rodilla izquierda (2 veces semanales) evitando una operación de rodilla.

Resultado: En el momento de la 3.ª inyección, mejoría del dolor del 100 %, clara mejoría de las funciones. Se canceló la fecha de la operación y la paciente no sufría ningún dolor 5 meses después de la terapia.

3. Administración local de anakinra y cortisona y suero autólogo Orthokine

25 Caso IX: L., 57 años, hombre

Diagnóstico: Fuertes dolores de hombro izdo. desde hace 6 meses (EVA 8); desde entonces, interrupción significativa del sueño nocturno. El paciente apenas pudo dormir en los últimos 6 meses, lo que también alteró su bienestar general. Las numerosas inyecciones de cortisona en el hombro izquierdo resultaron ineficaces. Se acordó una fecha de operación para el hombro izquierdo. En este caso, se pretendía llevar a cabo un intento de

30 evitar la cirugía. Desde un punto de vista radiológico y clínico, muestras de rotura parcial del manguito rotador y de estrechamiento del espacio subacromial con entumecimiento de todo el hombro izquierdo; falta de sensibilidad en el brazo izquierdo con debilidad de la fuerza de la mano y el antebrazo izquierdos, grado 4.

Terapia: Las inyecciones se aplicaron de forma dorsal y lateral en el hombro izquierdo. Se administraron 2 ml de Orthokine con 10 mg de anakinra y 10 mg de triamcinolona en el hombro izquierdo mediante una jeringuilla. La terapia se desarrolló durante 4 días consecutivos.

5 *Resultado:* Ya en el 2.º día de tratamiento, el paciente mostró una mejoría del dolor extrema, con una reducción del dolor del 90 %. La EVA había bajado de 8 a 1, y el hombro se podía mover libre y con normalidad. Por primera vez en 6 meses, el paciente pudo dormir toda la noche ininterrumpidamente. Debido a ello, el paciente había mejorado significativamente su bienestar general. Continuación de la terapia hasta el día de tratamiento 4. Se siguió mostrando una mejoría significativa sin cambios como en el día de tratamiento 2, y en el seguimiento, 6 meses después del tratamiento, continuaron los resultados positivos. Se canceló la operación, la movilidad era libre, el
10 paciente puede volver a levantar maletas y libros por encima de la altura de los hombros sin problemas.

Caso X: F., 45 años, mujer

15 *Diagnóstico:* Completo entumecimiento del hombro derecho desde aprox. 8 meses. Todas las terapias hasta el momento habían resultado ineficaces y se había planeado una operación. La paciente quería probar el nuevo tratamiento conservador. Desde hacía algunas semanas, imposibilidad de conciliar el sueño. Dolores de hombro incipientes en la parte izquierda. No obstante, hallazgo principal en el hombro derecho, con EVA 9 con ataques severos agudos hasta 10, por ello, empeoramiento del estado de salud en general.

Terapia: Tratamiento del hombro derecho con una combinación de 2 ml de Orthokine por separado, aplicado con otra jeringuilla con una combinación de 150 mg de anakinra y 5 mg de triamcinolona en 6 días consecutivos.

20 *Resultado:* A partir del 5.º día, mejora del dolor en un 85 %. El sueño ininterrumpido se hizo posible desde el 2.º tratamiento, con ello, mejora significativa del estado de salud general. Al final del tratamiento, EVA a 1. El seguimiento, 8 meses después del tratamiento, siguió mostrando un resultado muy bueno; se canceló la operación.

4. Exosomas incubados con IL-1Ra y triamcinolona/prednisolona

Caso X: S., 25 años, hombre

25 *Diagnóstico:* Artritis reumatoide juvenil severa desde hace aprox. 15 años. Tratamiento con 25 mg de Enbrel 2 veces por semana, 10 mg de metrotexato, 5 mg de Decortin y naproxeno 2 al día. Sinovitis masiva y dolor de las dos AF y los dos hombros. Abducción de 60 grados de los dos hombros antes del tratamiento. Valor PCR del laboratorio: 5,35 (hasta 0,5 mg es normal); leucocitosis.

30 *Terapia:* Se extrajo sangre para producir exosomas en una jeringuilla de 6 ml (jeringuilla de Orthokine). Después, 24 h de incubación a 37 grados, en donde antes del rellenado de la jeringuilla con sangre se aplicaron 1 mg de anakinra (IL-1Ra) y 2 mg de prednisolona en la jeringuilla. Tras distintas etapas de centrifugación (hasta 100 000 g) la mezcla se aplicó al paciente en la AF y en los hombros.

35 *Resultado:* Después de 3 días, reducción incipiente significativa de la hinchazón en las articulaciones. Control clínico y en laboratorio después de 9 días: Mejora del dolor en un 80 %, AF normal, sin hinchazón. Valor de PCR actual de 1,93. Mejora también en las otras articulaciones afectadas, a las que no se les aplicó inyección local. Mejora considerable de la calidad de vida en general. En el control, pasados 3 meses, continuó la situación estable. EVA de 9 antes del tratamiento, y desde la primera semana de tratamiento, después de la inyección, EVA 3. Paciente muy satisfecho, puede continuar con su trabajo.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Orthogen AG
40 <120> Preparados de combinación con antagonista de citocina y un corticoesteroide
<130> 52 252 K
<160> 8
<170> PatentIn versión 3.3
<210> 1
45 <211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

ES 2 594 896 T3

Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser
 20 25 30
 Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
 35 40 45
 Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn
 50 55 60
 Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala
 65 70 75 80
 Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys
 85 90 95
 Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
 100 105 110
 Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser
 115 120 125
 Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
 130 135 140
 Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn
 145 150 155 160
 Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp
 165 170 175

Glu

210> 2

<211> 159

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 2

ES 2 594 896 T3

Met Ala Leu Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys
1 5 10 15

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu
20 25 30

Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn
35 40 45

Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe
50 55 60

Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly
65 70 75 80

Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser
85 90 95

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser
100 105 110

Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu
115 120 125

Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro
130 135 140

Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu
145 150 155

<210> 3

<211> 180

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ala Leu Ala Asp Leu Tyr Glu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Glu
1 5 10 15

Gly Glu Asp Asn Ala Asp Ser Lys Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly
20 25 30

Arg Lys Ser Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln
35 40 45

Lys Thr Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln
50 55 60

Gly Pro Asn Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu

ES 2 594 896 T3

<210> 5
 <211> 155
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 5

Met Val Leu Ser Gly Ala Leu Cys Phe Arg Met Lys Asp Ser Ala Leu
 1 5 10 15
 Lys Val Leu Tyr Leu His Asn Asn Gln Leu Leu Ala Gly Gly Leu His
 20 25 30
 Ala Gly Lys Val Ile Lys Gly Glu Glu Ile Ser Val Val Pro Asn Arg
 35 40 45
 Trp Leu Asp Ala Ser Leu Ser Pro Val Ile Leu Gly Val Gln Gly Gly
 50 55 60
 Ser Gln Cys Leu Ser Cys Gly Val Gly Gln Glu Pro Thr Leu Thr Leu
 65 70 75 80
 Glu Pro Val Asn Ile Met Glu Leu Tyr Leu Gly Ala Lys Glu Ser Lys
 85 90 95
 Ser Phe Thr Phe Tyr Arg Arg Asp Met Gly Leu Thr Ser Ser Phe Glu
 100 105 110
 Ser Ala Ala Tyr Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Val Pro Glu Ala Asp
 115 120 125
 Gln Pro Val Arg Leu Thr Gln Leu Pro Glu Asn Gly Gly Trp Asn Ala
 130 135 140
 Pro Ile Thr Asp Phe Tyr Phe Gln Gln Cys Asp
 145 150 155

<210> 6
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Equus caballus

10 <400> 6

Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Phe Leu Phe Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro
 20 25 30
 Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
 35 40 45

ES 2 594 896 T3

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn
50 55 60

Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
85 90 95

Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser
115 120 125

Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn
145 150 155 160

Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp
165 170 175

Gln

<210> 7

<211> 177

5 <212> PRT

<213> Equus caballus

<400> 7

Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Phe Leu Leu Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro
20 25 30

Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
35 40 45

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn
50 55 60

Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
85 90 95

ES 2 594 896 T3

Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
 100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser
 115 120 125

Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn
 145 150 155 160

Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp
 165 170 175

Gln

<210> 8

<211> 176

<212> PRT

5 <213> Canis familiaris

<400> 8

Met Glu Thr Cys Arg Cys Pro Leu Ser Tyr Leu Ile Ser Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Ser His Ser Glu Thr Ala Cys Arg Pro Leu Gly Lys Arg Pro
 20 25 30

Cys Arg Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
 35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Ser Asn
 50 55 60

Thr Lys Leu Glu Glu Lys Leu Asp Val Val Pro Val Glu Pro His Ala
 65 70 75 80

Val Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
 85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
 100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Asp Gln Asp Lys Arg Phe Thr Phe Ile Leu Ser
 115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Leu Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn
 145 150 155 160

Arg Pro Glu Glu Ala Met Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Lys Glu
 165 170 175

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide junto con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente, el anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente, el suero autólogo Orthokine, y en donde la composición farmacéutica es adecuada para una administración local.
2. Composición farmacéutica que contiene un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento para su uso en una terapia combinada junto con un corticoesteroide, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, en particular, el anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente, el suero autólogo Orthokine, y en el que la composición farmacéutica es adecuada para una administración local.
3. Composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide para su uso en una terapia combinada junto con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente, el anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente, el suero autólogo Orthokine, y en donde la composición farmacéutica es adecuada para una administración local.
4. Kit que contiene una composición farmacéutica que contiene un antagonista de citocina y, opcionalmente, un factor de crecimiento, una composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide y, además, un antagonista de citocina adicional, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente, el anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente, el suero autólogo Orthokine, y en donde las composiciones farmacéuticas son adecuadas para una administración local.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 o 3, o kit según la reivindicación 4, en donde la o las composiciones farmacéuticas están previstas para una administración simultánea o secuencial del antagonista de citocina o del factor de crecimiento y del corticoesteroide.
6. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 5, en donde el antagonista de citocina se encuentra en una concentración de 0,5 a 150 mg/dosis en la composición farmacéutica que contiene antagonista de citocina.
7. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el corticoesteroide es
- (a) un glucocorticoide, como por ejemplo, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, cloprednol, deflazacort, fluocortina, triamcinolona, dexametasona, metilprednisolona, fluprednisolona, clocortolona, clobetasona, alclometasona, flumetasona, fluprednideno, fluorandrenolona, betametasona, beclometasona, fluocortolona, mometasona, fluticasona, halometasona, fluocinolona, diflorasona, desoximetasona, fluocinónida, amcinónida, halcinónida, diflucortolona, clobetasol, parametasona;
 - (b) un mineralocorticoide, como por ejemplo, aldosterona, desoxicorticosterona y fludrocortisona; o
 - (c) un andrógeno, como por ejemplo, dehidroepiandrosterona (DHEA) y los estrógenos;
- o una sal, un éster o un profármaco de los anteriores.
8. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, en donde el corticoesteroide se encuentra en una concentración de 1 a 80 mg/dosis en la composición farmacéutica que contiene un corticoesteroide.
9. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el factor de crecimiento se selecciona del grupo formado por TGF- β , IGF, BMP, HGF y VEGF.
10. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades articulares, como la artrosis y la pérdida de cartílago inflamatoria, las enfermedades de los tendones y/o las enfermedades degenerativas de la columna vertebral.

11. Composición farmacéutica o kit para su uso según la reivindicación 10, en donde la artrosis es una artrosis activa o una artrosis inflamatoria.
12. Composición farmacéutica o kit para su uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad degenerativa de la columna vertebral es una hernia discal.
- 5 13. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de la neurodermitis o de la alopecia areata.
- 10 14. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 a 9, o composición farmacéutica o kit para su uso según una de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la administración local se selecciona del grupo formado por la inyección en la zona del cuerpo afectada, particularmente, en la articulación afectada, en la raíz nerviosa afectada o en el disco intervertebral afectado, o en el entorno local de los mismos; inyección intraarticular; y administración tópica.
- 15 15. Composición farmacéutica o kit según una de las reivindicaciones 1 a 9 y 14, o composición farmacéutica o kit para su uso según una de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la o las composiciones farmacéuticas también contienen un vehículo y/o un excipiente.
- 15 16. Uso de un antagonista de citocina, de un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, de un factor de crecimiento para producir una composición farmacéutica para su uso en una terapia combinada junto con un corticoesteroide, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, en particular, el anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente, el suero autólogo Orthokine, y en el que la composición farmacéutica es adecuada para una administración local.
- 20 17. Uso de un corticoesteroide para producir una composición farmacéutica para su uso en una terapia combinada junto con un antagonista de citocina, un antagonista de citocina adicional y, opcionalmente, un factor de crecimiento, en donde el antagonista de citocina es la proteína IL-1Ra recombinante antagonista de interleucina, particularmente, el anakinra, el antagonista de citocina adicional es la proteína IL-1Ra natural antagonista de interleucina, particularmente, el suero autólogo Orthokine, y en donde la composición farmacéutica es adecuada para una administración local.
- 25